

Nikolayenko - Kamyshova Tatiana Petrovna,
Doctor of Medicine, associate professor,
Dnipropetrovsk Medical Academy
Vysochina Irina Leonidovna
Doctor of Medicine,
Dnipropetrovsk Medical Academy

THE ROLE OF HERPEVIRUS INFECTION IN THE COURSE OF THE LEUKEMIC PROCESS IN PATIENTS WITH A HEMATOLOGICAL PROFILE

Николаенко - Камышова Татьяна Петровна,
доктор медицинских наук,
доцент кафедры семейной медицины,
Днепропетровская медицинская академия
Высочина Ирина Леонидовна
доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой семейной медицины,
Днепропетровская медицинская академия

ВЛИЯНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ ЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Summary: In patients with a haematological profile are frequent the manifestations of the episodes of the herpesvirus infections.

Аннотация: Обсуждены проблемы профилактики и лечения рецидивов генерализованной герпетической инфекции у больных гематологического профиля с разбором клинических случаев.

Key words: *herpesvirus infection, leukemic process, hematological patients.*

Ключевые слова: *герпесвирусная инфекция, лейкоемический процесс, пациенты гематологического профиля.*

Актуальность.

У больных гематологического профиля проблема герпетической инфекции (ГИ) заслуживает особого внимания ввиду выраженности иммунного дефицита (снижение активности неспецифического и дефектность Т-клеточного звена иммунитета), обусловленного прогрессией пролиферативного процесса и действием цитостатической терапии.

По данным литературы инфицированность герпес-вирусами у этой когорты больных составляет около 90%, а рецидивы инфекции при реактивации вируса отмечены у 70% больных [1,2,3].

С присоединением дополнительного вирусного агента (при ВЭБ-инфекции в 64% случаев, при ЦМВ – в 21%, при ВПГ – в 5,3%) стимулируется размножение инфицированных В-лимфоцитов, что усугубляет тяжесть состояния пациентов и прогноз основного заболевания (в частности, лимфопролиферативного процесса), т.к. в иммунный ответ вовлекается и гуморальное звено (4,8,11).

Угрозу для жизни пациентов представляют состояния с проявлением генерализованной цитомегаловирусной инфекции спустя 3-4 месяца с момента окончания лечения согласно современным протоколам специальной терапии, том числе, и после гемотрансфузий (5, 10, 12], в том числе - у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток - тяжелые инфекционные осложнения выявлены у 42% умерших (11,12). При развитии гранулоцитопении (уровень гранулоцитов менее

$0,1 \times 10^9/\text{л.}$) риск возникновения тяжелых бактериальных, грибковых, вирусных инфекций существенно повышается. Поэтому, несмотря на проведение первичной и вторичной профилактики инфекционных осложнений [6] с учетом продолжительности предполагаемой нейтропении, необходим своевременный скрининг иммунного статуса пациентов высоких категорий риска.

Частые рецидивы герпесвирусных инфекций провоцируют развитие опухолевого процесса с местом локализации в другом органе – наиболее часты сочетания лимфопролиферативных заболеваний опухолями, локализующимися в бронхолегочной системе.

С целью анализа значимости проблемы герпесвирусной инфекции на состояние пациентов и прогноз течения онкогематологических заболеваний нами проведен разбор клинических случаев пациентов.

Согласно требованиям национального комитета по вопросам биоэтики у больных получено информированное согласие на возможность публикации их данных.

Клинический случай 1:

Больной В. 53 года. Наблюдается гематологом в течение 7 лет по поводу хронического В-клеточного лимфолейкоза с поражением костного мозга, периферических, внутрибрюшных, трахеобронхиальных лимфатических узлов, печени, селезенки. Диагноз установлен на основании исследования миелограммы, гистологических препаратов биопсии шейного

лимфатического узла и его фенотипирования, результатов компьютерного исследования ОГП, ОБП, ЗП с контрастированием. Неоднократно госпитализировался в стационар для проведения курсов ПХТ по протоколу FC (флударабин+эндоксан). Всего проведено 6 курсов специальной терапии.

В процессе специального лечения достигался непродолжительный положительный эффект – размеры и плотность периферических лимфатических узлов уменьшались, менее выраженными были проявления интоксикационного и астенического синдромов. В период проведения двух последних курсов химиотерапии наступали обострения хронического бронхита, что требовало проведения антибактериальной терапии.

Пациент постоянно, в том числе и в интервалах между курсами ХТ получал профилактические дозы ацикловира 400 мг/сут и бисептола 480 х 2 р в день ввиду высокого риска развития вирусной и бактериальной инфекции.

Из анамнеза: Курильщик. Работает на металлургическом предприятии – в металлоплавильном цехе. Наблюдается у цехового врача по поводу хронического обструктивного бронхита. Периодически, особенно, в весенне-осенний период отмечает появление герпетических высыпаний в области красной каймы губ и на крыльях носа.

При обращении жалобы на прогрессирующую слабость, утомляемость, потливость, потерю веса, нарастающую одышку, усиление непродуктивного кашля, вздутие живота, увеличение и уплотнение шейных, подмышечных лимфатических узлов, повышение температуры до 37, 5.

Накануне простудился – появилась боль в горле, осиплость голоса, усилился кашель, температура повышалась до 37,7. Состояние улучшилось в процессе амбулаторного лечения. Спустя 10 дней отметил резкое ухудшение – повысилась температура до 38°, нарастала головная боль, которая сопровождалась тошнотой, рвотой и ухудшением зрения, появились судорожные подергивания мышц.

Объективный статус: Состояние тяжелое. Астенизирован. Кожа и слизистые гиперемированы. На коже правой половины лица и красной каймы губ герпетические высыпания. Лимфатические узлы шейные и подмышечные плотной консистенции, безболезненные, диаметром до 2 см, справа подчелюстные – более плотные, болезненные. В легких с обеих сторон на фоне жесткого дыхания рассеянные сухие хрипы. Сердце – тоны глухие, ЧСС 102 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются.

Общий анализ крови: Нв 104 Г/л, Эритроциты 3,3 Т/л, Лейкоциты 18,7 Г/л, тромбоциты 167 Г/л, метамлц. 7%, с/я 45, лимфоциты 48%.

Биохимический анализ крови: билирубин 28, 4 ммоль/л, АЛТ 68, АСТ 134, креатинин 127 ммоль/л,

общий белок 58 ммоль/л, альбумин 35 ммоль/л, щелочная фосфатаза 260, ЛДГ 460.

Рентгенограмма легких в 2 проекциях : Корни структурны, уплотнены, определяются пакеты лимфатических узлов в корнях обоих легких. Тень сердца – без особенностей. Посев крови на стерильность – роста микрофлоры не выявлено. Посев мокроты на флору – незначительный рост колоний эпидермального стафилококка.

Осмотр невролога: Нейроинфекция? Интоксикационный и астенический синдромы. Судорожная готовность. Осмотр окулиста: Ангиопатия сетчатки. Венозный стаз.

Осмотр инфекциониста: Рецидив герпесвирусной инфекции.

Подтверждение герпесвирусной нагрузки: Ig M CMV 140 ; Ig G CMV 88; Ig M ВПГ 160 ; Ig G ВПГ 120

В процессе лечения состояние и самочувствие улучшились – по нормализации температуры и купировании кожных проявлений герпеса пациент выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями дальнейшего приема противовирусных препаратов. Проведение ПХТ отсрочено. Пациент подлежит дальнейшему наблюдению семейного врача, гематолога, инфекциониста.

Клинический случай 2:

Больной К., 34 года, наблюдается гематологом по поводу множественной миеломы G₁Карра в течение 5 лет.

Пациент изначально госпитализирован в тяжелом состоянии (спинальный больной) ввиду резко выраженного болевого синдрома на фоне деструктивных изменений тел грудных и поясничных позвонков, ребер, костей таза (подтверждено результатами МРТ-исследования). По результатам миелограммы плазматические клетки - 45% (норма – до 5%), электрофоретическое исследование белков сыворотки крови - общий белок 120 ммоль/л, альбумин 23 ммоль/л, глобулины: альфа1 - 2 ммоль/л, альфа2 – 4 ммоль/л, бета 6 ммоль/л, гамма – 42 ммоль/л при уровне Ig G 38 ммоль/л и концентрации М-градиента 60 ммоль/л.

В общем анализе крови Нв 56 Г/л, эритроциты 1,8 Т/л, Лейкоциты 3,7 Г/л, тромбоциты 156 Г/л.

Биохимический анализ крови: Билирубин 23 ммоль/л, АЛТ 34, АСТ 46, креатинин 456 ммоль/л, мочевины 56 ммоль/л., ЛДГ 840, бета 2микроглобулин 126 ммоль/л., эритропоэтин 2,4 ммоль/л.

При проведении 4 курсов по программе VD (велкейд+ дексаметазон), гемотрансфузий отмечен умеренный положительный эффект.

В перерыве между курсами специального лечения у пациента развился правосторонний гнойный отит – получал лечение антибактериальными препаратами более 10 суток. Несмотря на объективное улучшение, пациент жаловался на нарастающую боль в области правой половины лица, вынужден был принимать анальгезирующие препараты. Через несколько

дней на коже правой половины лица, внутренней поверхности щеки и красной кайме верхней губы появились герпетические высыпания. Иммунологическими исследованиями подтверждена активность герпетической инфекции. Проведение ПХТ отсрочено.

Клинический случай 3:

Пациентка 3., 48 лет, наблюдается гематологом по поводу хронического В-клеточного лимфолейкоза в течение 8 лет, состоит на учете у невролога по поводу рецидивирующей нейроинфекции с рассеянной неврологической симптоматикой.

Ввиду генерализованной лимфоаденопатии при уровне гемоглобина 102- 87 Г/л, эритроцитов – 3,23- 2,86 · 10¹²/л, тромбоцитов - 320 - 143 · 10⁹ /л лейкоцитов 45 · 10⁹/л, лимфоцитозе 85%, в амбулаторных условиях постоянно получает поддерживающую терапию эндоксаном и аллопурином. Клинико-лабораторный статус свидетельствовал об отсутствии прогрессии лимфопролиферативного процесса.

Пациенткой отмечено учащение эпизодов ОРВИ в течение последних 2 лет, нарастала астенизация. В период очередного эпизода ОРВИ госпитализирована в терапевтический стационар по поводу вирусной пневмонии, где находилась более 3 месяцев. Состояние оценивалось как тяжелое, - при фебрилитете до 38,6°, рецидивирующих проявлениями herpes labialis и herpes zoster на коже всей поверхности грудной клетки нарастала иктеричность кожи и слизистых, размеры печени увеличились до +4-6 см ниже реберной дуги, селезенки - до + 6-8 см ниже реберной дуги, отмечалась негативная рентгенологическая динамика - увеличилось количество инфильтративных очагов в обоих легких; в последующем отмечались проявления пирамидных расстройств и гипотония.

При лабораторном исследовании в общем анализе крови уровень гемоглобина – 98 · 10¹²/л, лейкоцитов – 34 · 10⁹/л, тромбоцитов – 123 · 10⁹/л. Биохимические исследования – уровень билирубина 56 ммоль/л с повышением уровня АЛТ до 80, АСТ – до 96. Маркеры вирусных инфекций Ig M CMV- 45, VSH -18; IgG CMV-345, VSH – 250:

Пациентка подлежит дальнейшему наблюдению гематолога, невролога и семейного врача. Проведение ХТ не планируется.

Обсуждение: С учетом приведенных клинических случаев следует отметить, что у пациентов гематологического профиля при выраженных нарушениях иммунологического статуса на фоне коморбидности пролиферативного процесса с хроническими воспалительными заболеваниями в периоды астенизации происходит активация герпесвирусной инфекции. Ввиду этого не соблюдается плановый режим проведения курсов цитостатической терапии, что усугубляет прогноз основного заболевания.

Выводы: Изучение развития проявлений вирусной агрессии в группе гематологических больных требует особого внимания, особенно при проведении химиотерапии. Необходим мониторинг

лабораторных показателей в развернутом анализе крови, а именно – уровень лейкоцитов, тромбоцитов, а также состояния вирусной нагрузки при рецидивах герпесвирусных инфекций. Проведение терапии, направленной профилактики и купирование обострения вирусного процесса требует приемственности между специалистами гематологического стационара и врачами первичного звена оказания медицинской помощи.

Литература:

1. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых / Н.А. Дидковский, И.К. Малашенкова, Ж.Ш. Сарсания, А.Н. Танасова // Лечащий врач. – 2006. – №6. www.lvrach.ru
2. Е.А. Беликова Современные представления о герпетической инфекции – Беликова Е.А., Иванова Г.Ф. //Лекарственный вестник. – 2015.- №3.-С.22-27.
3. Герпесвирусная инфекция - особенности проявления в челюстно-лицевой области: А.И. Каспина. – Санкт-Петербург:-2014.- 36 с.
- И.Я. Господарский Цитомегаловирусная инфекция / Господарский И.Я., Господарська Х.О. // HEALTH-UA.ORG.
5. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей // В. А. Исаков, Е. Архипова, Д. Исаков. // СПб.: СпецЛит, 2006.- 303с.
6. Казимирчук В.Е.: Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций / Казимирчук В.Е., Мальцев Д.В. // Укр. мед. часопис. – 2016.
7. Николаенко-Камышова Т.П., Мусиенко Т.Л. К особенностям клинико-лабораторного состояния пациентов с герпесвирусной суперинфекцией// Т.П. Николаенко-Камышова Т.П., Т.Л. Мусиенко. Дерматология. Сексология. Косметология.-2016. - № 1-4. С. 295-299.
- 8.Филатова Е.Н. Современные подходы к моделированию герпесвирусной инфекции (аналитический обзор)// Филатова Е.Н., Уткин О.В. – Медиаль.- 2014.-№ 2 (12).- С.172-197.
9. Юлиш Е.И. Стратегия взаимоотношения и взаимодействия человека с герпесвирусной инфекцией// Юлиш Е.И. – Здоровье ребенка.- 2015.- №3.- С.93-98.
10. Clinical and laboratory findings of cytomegalovirus infection in 115 hospitalised non-immunocompromised adults // Bonnet F., Naeu D., Viallard J. et all. – Ann.Med.Interne.- 2001.- 152(4).- P/ 227-238.
11. In situ detection of frequent and active infection of human cytomegalovirus in inflammatory abdominal aortic aneurysms: possible pathogenic role in sustained chronic inflammatory reaction // Yonemitsu Y, Nakagawa K, Tanaka S, Mori R, Sugimachi K, Sueishi K. Lab Invest. 1996 Apr;74(4):723-36. 74 (4): 723–36.
12. F. Marcucci Hepatitis viruses and non-Hodgkin limfoma, epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities // Marcucci F., Melle A. – Blood.- 2011.- 6.- P. 1762-1798.